

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/15719 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A23L 1/29**, 1/305, 1/302 (74) Agent: **STRAUS, Alexander**; Becker, Kurig, Straus, Bavariastr. 7, 80336 München (DE).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/09578 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 20 August 2001 (20.08.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/227,117 22 August 2000 (22.08.2000) US
- (71) Applicant: **SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.** [CH/CH]; P.O. Box 353, CH-1800 Vevey (CH).
- (72) Inventors: **FUCHS, Eileen, C.**; 7 Old Stagecoach Road, Gaylordville, CT 06776 (US). **GARCIA-RODENAS, Clara, L.**; Residence Le Frene A, CH-1616 Forel (CH). **GUIGOZ, Yves**; Ch. du Raidillon 3, CH-1066 Epalinges (CH). **LEATHWOOD, Peter**; 14C, Rte. de la Chaniaz, CH-1807 Blonay (CH). **REIFFERS-MAGNANI, Kristel**; Karel Doormanstraat 141, NL-3012 GD Rotterdam (NL). **MALLANGI, Chandrasekhara, R.**; 2 Briar Lane, New Milford, CT 06776 (US). **TURINI, Marco**; Ch. du Bois-Murat 20, CH-1066 Epalinges (CH). **ANANTHARAMAN, Helen, Gillian**; 89 Iron Ore Hill Road, Bridgewater, CT 06752 (US).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: NUTRITIONAL COMPOSITION

(57) Abstract: A composition for a nutritional supplement for convalescing patients recovering from illness or surgery, those with limited appetite such as the elderly, children or anorexic patients, or those who have impaired ability to digest other sources of protein such as persons having chronic gastritis who have a reduced gastric pepsin digestion. The supplement comprises: (i) a protein source which provides at least about 8% total calories of the composition and which includes at least about 50% by weight whey protein; (ii) a lipid source having an omega 3:6 fatty acid ratio of about 5:1 to about 10:1 and which provides at least about 18% total calories of the composition; (iii) a carbohydrate source; and (iv) a balanced macronutrient profile comprising at least vitamin E and vitamin C. The supplement has reduced capacity to induce satiety. Also disclosed are a method of production of the composition; use of the composition in the manufacture of a functional food or medicament; and a method of treatment which comprises administering an effective amount of the composition.

SPECIFICATION

TITLE

“NUTRITIONAL COMPOSITION “

5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/227,117 filed on August 22, 2000.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The present invention relates to a composition for a nutritional supplement; a method of production of the composition; use of the composition in the manufacture of a functional food or medicament for the nutrition, prevention or treatment of convalescing patients recovering from illness or surgery, those with limited appetite such as the elderly, or anorexic patients, or those who have impaired ability to digest other sources of protein such as persons having chronic gastritis who have a reduced
15 gastric pepsin digestion; and a method of providing nutrition or treatment which comprises administering an effective amount of the composition.

 Many people do not take in sufficient nutrients for a nutritionally complete diet. In order to assist these people, nutritional supplements have been developed. Nutritional supplements are usually not intended to provide all the nutrients necessary
20 for a nutritionally complete diet; instead they are generally intended to supplement the diet such that it becomes more nutritionally complete. However, in some instances they may provide complete nutrition.

 There are many targets for nutritional supplements; for example sick patients, convalescing patients, anorexic patients and the elderly. For sick and convalescing
25 patients, the spontaneous intake of food is often lower than normal and insufficient to meet nutritional needs. Recovery and restoration of strength may therefore be impaired. A significant proportion of the elderly, on the other hand, tend to eat too little to meet all of their nutritional needs. This is usually due to reduced energy needs following reduction in body weight and diminished physical activity. Anorexic
30 patients by definition suffer a loss of appetite and do not take in sufficient nutrients. In all cases, supplementation to provide missing nutrients can offer advantages.

Various nutritional supplements are available. A family of supplements commonly found in North America is sold under the name ENSURE by Ross Laboratories. The protein source used is predominantly caseinate and soy protein isolates. Another family which is commercially available is sold under the name
5 RESOURCE by Novartis Nutrition Ltd. In this case, the protein source is based on caseinates. Another family which is commercially available is sold under the name NUBASICS by Nestlé Clinical Nutrition. In general, the protein source used in products of this family is caseinate. However, it is found that these products suffer from the problem that they do not necessarily result in a consumer receiving sufficient
10 nutrients; either because an insufficient amount of the product is consumed or insufficient other foods are consumed. This is especially the case with convalescing patients, the elderly and other anorexic patients where loss of appetite leads to insufficient nutrients being consumed.

Nutritional supplements which are based on other protein sources, such as whey
15 protein, are also available or have been described in the literature. In general, the nutritional supplements based upon whey protein are provided in the form of fruit juices; for example as described in European patent application 0486425 and US patent 5,641,531. However, these products suffer from the problem that they generally do not provide a lipid source despite the fact that lipids are essential for adequate
20 nutrition.

Therefore, a need exists for a nutritional supplement which contains protein, lipid and carbohydrate sources. In addition, a need exists for a composition that is capable of providing the special nutritional requirements of those with limited appetite such as the elderly or those who have impaired ability to digest other sources of
25 protein such as persons having chronic gastritis who have a reduced gastric pepsin digestion.

SUMMARY OF THE INVENTION

Remarkably, a composition has now been found that addresses the problems set out above and enables such persons to retain or regain their strength.

30 In a first aspect the invention provides a composition for a nutritional supplement which comprises (i) a protein source which provides at least about 8%,

total calories of the composition and which includes at least about 50% by weight of whey protein comprising a fraction of at least partially hydrolyzed whey protein; (ii) a lipid source having an omega 3:6 fatty acid ratio of about 5:1 to about 10:1 and which provides at least about 18% of the total calories of the composition; (iii) a carbohydrate source which provides the remaining calories of the composition; and (iv) a balanced macronutrient profile comprising at least vitamin E and vitamin C.

Within the context of this specification the word "comprises" is taken to mean "includes, among other things". It is not intended to be construed as "consists of only".

In a second aspect the invention provides a method of production of the composition which comprises blending the components in the required amounts.

In a third aspect the invention provides use of a composition according to an embodiment of the invention in the manufacture of a functional food or medicament for the nutrition, prevention or treatment of convalescing patients recovering from illness or surgery, those with limited appetite such as the elderly, or anorexic patients, or those who have impaired ability to digest other sources of protein such as persons having chronic gastritis who have a reduced gastric pepsin digestion.

In a fourth aspect the invention provides a method of nutrition, prevention or treatment of convalescing patients recovering from illness or surgery, those with limited appetite such as the elderly, children or anorexic patients, or those who have impaired ability to digest other sources of protein such as persons having chronic gastritis who have a reduced gastric pepsin digestion which comprises administering an effective amount of a composition according to an embodiment of the invention.

Surprisingly it has now been found that a composition for a nutritional supplement in accordance with the invention, because it contains whey protein, is easier to digest and less prone to induce satiety. Therefore the problem of a patient not consuming a sufficient amount of the supplement may be reduced. Similarly, the problem of a patient not consuming sufficient other foods may be reduced. Further, the composition has a well balanced lipid profile which provides a readily available energy source.

Preferably an embodiment of the composition includes whey protein as the primary source of protein (amino acids). The whey protein can be sweet whey or acid

whey or a combination thereof. Preferably it is in the form of a whey protein partial hydrolysate produced by enzymatic treatment, preferably with trypsin, Alcalase or Novozyme, of whey protein and therefore is less viscous, lighter and provides the advantage that it is more easily digested than known compositions for fortified
5 beverages and nutritional supplements.

It should be appreciated that the present invention is not limited to a whey protein hydrolysate. For example, a non-hydrolyzed whey protein can be used, preferably when the composition is made in a powder form.

The partial hydrolysis of whey protein with one or more of the above enzymes
10 could be carried out at a pH ranging from about 6.6 to 8.8 (preferably about 8.5) and a temperature of about 40 to about 70°C (preferably about 65°C) at an enzyme concentration of about 0.5 to about 2.5 (preferably about 1.0) percent of the protein. Preferably, enzyme treatment is carried out for about 5 to about 120 minutes (preferably 15 minutes) to achieve adequate hydrolysis.

15 Preferably the whey protein hydrolysate represents a minimum of 50% of the protein content in the formulation. It is preferably the sole protein source but may be combined with intact whey protein or other protein or peptide sources including peptides naturally found in whey or milk such as caseino glycomacropeptide (CGMP). Surprisingly, it has been found that, despite the high proportion of partially hydrolyzed
20 protein, in the composition it is physically stable and has a very acceptable taste due to the process used to prepare the hydrolysate and the selection of a flavoring system to give an acceptable organoleptic profile.

Preferably, at least about 50% by weight of the whey protein is hydrolyzed. Most preferably, at least about 70% by weight of the whey protein is hydrolyzed.

25 Preferably the protein source provides about 8% to about 20%, more preferably an embodiment for adults comprises a protein source which provides about 15% to about 18% (most preferably about 16%) of total energy of the composition. Preferably an alternative embodiment is suitable for children and it comprises a protein source which provides about 8% to about 14% (most preferably about 12%) of total energy of
30 the composition.

Remarkably, because of the nature of the whey protein and the fact that it is capable of being easily digested, the composition has a beneficial effect in persons

requiring a nutritional supplement such as those recovering from illness or surgery, those with limited appetite such as the elderly or those who have problems digesting other sources of protein such as persons having chronic gastritis who are known to have a reduced gastric pepsin digestion. Remarkably, the composition enables such persons to retain or regain their strength quickly and therefore helps aid recovery of a
5 convalescing patient.

Preferably the lipid source comprises about 40% to about 65% by weight of monounsaturated fatty acids; and about 15% to about 30% by weight of polyunsaturated fatty acids. The saturated fatty acid content is preferably less than
10 about 30% by weight. Up to 20% by weight of medium chain triglycerides may be incorporated into the fat blend to facilitate digestion. The lipid source may contain at least about 30 mg of vitamin E per 100 g of lipid source.

Preferably the lipid source provides about 25% to about 35% of total energy of the composition, more preferably about 30% of total energy of the composition.

15 Preferably the carbohydrate source comprises sucrose, corn syrup, maltodextrin or a combination thereof. Preferably the carbohydrate source provides about 50% to about 60% of total energy of the composition.

Preferably, an embodiment of the composition has a micronutrient composition having a unique profile rich in nutrients including one or more selected from the group
20 which comprises Vitamin E, Vitamin C, taurine, folic acid and vitamin B-12. Remarkably, the profile aids replenishment of nutrients required in higher quantities during periods of illness or recovery due to oxidative stress or inflammatory conditions and nutrients such as vitamin B-12 that may be poorly absorbed in those suffering from digestive disorders such as chronic gastritis or those who have undergone major
25 intestinal surgery.

Preferably the micronutrients include at least folic acid and/or Vitamin B-12.

Preferably an embodiment of the composition comprises prebiotic fiber. Preferably the fiber is selected from the group which comprises inulin, acacia gum, resistant starch, dextran, xylo-oligosaccharide (XOS), fructooligosaccharide (FOS),
30 galactooligosaccharide or a combination thereof.

Preferably an embodiment of the composition is in a powdered form for dilution with water before use or a ready to use fortified beverage in liquid form; or in the form

of a pudding with a custard or flan like texture suitable for consumption by those with dysphagia or other swallowing problems; or in the form of a bar to provide an interesting selection of different varieties.

Preferably, an embodiment of the composition is formulated for human consumption and/or administration. Preferably, an alternative embodiment is formulated for consumption by a companion animal.

Preferably, an embodiment of the composition according to the present invention comprises the addition of at least one probiotic micro-organism. The probiotic micro-organism provides the advantage of restoring the natural balance of the intestinal flora following antibiotic therapy.

More preferably an embodiment of the composition in powdered form contains a lactic acid bacterium and/or its fermentation metabolites. Preferably the lactic acid bacterium is selected from the group which consists of *L. johnsonii*, *Lb. Paracasei* or a combination thereof. This product has the advantage of inhibiting the growth of *H.pylori* in the stomach which is associated with the development of ulcer particularly in individuals having gastritis. Most preferably the probiotic bacteria comprises a *Lb. Paracasei* strain deposited under the number NCC 2461.

An advantage of the present invention is that it provides a composition that can be provided in a functional food product and which therefore does not require special administration.

Another advantage of the present invention is that, in the form of a pudding with a thin custard or flan like texture, the product can be consumed by those suffering from dysphagia.

Another advantage of the present invention is that a preferred embodiment is rich in Vitamin E and Vitamin C and as such can be used to replete levels of these nutrients in the blood following depletion related to infection, sepsis or other oxidative stress. Preferably, an embodiment additionally comprises taurine and as such can be used to replete levels of taurine in the blood following depletion related to infection, sepsis or other oxidative stress.

Another advantage of the present invention is that a preferred embodiment is particularly rich in Vitamin B-12 and folic acid which may be poorly absorbed in patients with gastric disease or following surgery to the intestinal tract.

Additional features and advantages of the present invention are described in, and will be apparent from, the description of the presently preferred embodiments which are set out below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 This invention provides a nutritional supplement which is particularly suitable for providing supplemental nutrition to an elderly patient or other anorexic patient while inducing a reduced level of satiety. Due to its components the supplement is more rapidly digested and therefore the patient is more likely to consume a therapeutically effective amount of the supplement or other food to provide for
10 adequate nutrition.

 The protein source includes at least about 50% by weight of whey protein that preferably has been at least partially hydrolyzed. The whey protein used to produce the hydrolysate may be a commercially available whey protein source; either based upon sweet whey or acid whey or a combination thereof. Preferably the whey protein is a
15 whey protein source containing more than 80% by weight of whey protein. A suitable whey protein concentrate is LACPRODAN 9087 and suitable whey protein isolate sources include ALACEN 895 (New Zealand Milk Products Inc), BiPRO (Le Sueur Isolates of Le Sueur, Minnesota), PROVON-190 (Avonmore Ingredients Inc of Monroe Wisconsin) and LACPRODAN 9212 (Royal Proteins, Inc of Rosemont
20 Illinois).

 The protein source may, if desired, include amounts of other suitable types of protein. For example, the protein source may further include minor amounts of casein protein, soy protein, rice protein, pea protein, carob protein, oat protein, milk protein, caseino-glyco-macropeptide or mixtures of these proteins. Further, if desired, the
25 protein source may further include minor amounts of free amino acids. The other suitable types of protein preferably comprise less than about 50-% by weight of the protein source; more preferably less than about 30% by weight.

 The protein source preferably provides about 8% to about 20% of the energy of the nutritional supplement. For example, the protein source may provide about 15% to
30 about 18% of the energy of the nutritional supplement in an embodiment suitable for

an adult or about 8% to about 14% of the energy of the supplement in an embodiment suitable for pediatric use.

The nutritional composition includes a lipid source. Preferably the lipid source provides about 18% to about 40% of the energy of the nutritional supplement; more preferably about 25% to about 35% of the energy of the nutritional supplement. For example, the lipid source may provide about 30% of the energy of the nutritional supplement.

The lipid source may include medium chain triglycerides (MCT) up to a level of 20% of the total lipid by weight. The lipid source is rich in monounsaturated fatty acids. In particular, the lipid source contains at least about 40% by weight of monounsaturated fatty acids. Preferably, the lipid source contains about 45% to about 65% by weight of monounsaturated fatty acids; for example about 55% by weight.

The lipid source may also contain polyunsaturated fatty acids. Preferably the lipid source contains about 15% to about 30% by weight of polyunsaturated fatty acids; for example about 20% by weight of polyunsaturated fatty acids. The lipid profile of the supplement is preferably designed to have a polyunsaturated fatty acid omega-6 (n-6) to omega-3 (n-3) ratio of about 1:1 to about 10:1. Preferably, the n-6 to n-3 fatty acid ratio is about 5:1 to about 9:1; for example about 7:1.

The lipid source has a saturated fatty acid content of less than about 35% by weight; including medium chain triglycerides. More preferably, the lipid source contains less than about 30% by weight of saturated fatty acids.

Suitable lipid sources include high oleic sunflower oil, high oleic safflower oil, sunflower oil, safflower, rapeseed oil, soy oil, olive oil, canola oil, corn oil, peanut oil, rice bran oil, butter fat, hazelnut oil and structured lipids. Fractionated coconut oils are a suitable source of medium chain triglycerides.

The nutritional supplement also includes a carbohydrate source. The carbohydrate source preferably provides about 40% to about 65% of the energy of the nutritional supplement; especially about 50% to about 60% of the energy of the nutritional supplement. For example, the carbohydrate source may provide about 54% of the energy of the supplement. Several carbohydrates may be used including maltodextrin, corn syrup, corn starch, modified starch, or sucrose, or fructose, or mixtures thereof. If desired, the supplement may be free from lactose.

Termination of hydrolysis is achieved by denaturing the enzyme preferably by heat or by adjusting the pH or a combination thereof. Inactivation of the enzyme activity is accomplished by using conditions designed to minimize the detrimental effects of heat on the protein stability and product taste and quality. For example, enzyme
5 inactivation may be achieved by heating to a temperature in the range of about 90°C for 5 minutes to about 110°C for about 15 seconds. This may be carried out by steam injection or by heat exchanger; for example a plate heat exchanger.

The liquid mixture may then be cooled gradually to about 20°C to about 30°C; for example by flash cooling and heat exchanger, preferably a plate heat exchanger.
10 The carbohydrate source may be added at this point or later either in a dry form or as a liquid slurry. The mixture may then be further cooled to add any heat sensitive components; such as vitamins and minerals. Water, preferably water which has been subjected to reverse osmosis, may then be mixed in to form a liquid mixture. The pH and solids content of the homogenized mixture is conveniently standardized at this
15 point.

The liquid mixture may then be thermally treated for example using an aseptic process to reduce bacterial loads and sterilize the product. For example, the liquid mixture may be rapidly heated to a temperature in the range of about 110°C for 5 minutes to about 150°C for about 5 seconds. This may be carried out by steam
20 injection or by heat exchanger; for example a plate heat exchanger. The liquid mixture is then homogenized; for example in two stages at about 7 MPa to about 40 MPa in a first stage and about 2 MPa to about 14 MPa in a second stage.

If it is desired to produce a liquid nutritional supplement, the homogenized mixture is filled into suitable containers, such as cans. The filling may either be
25 aseptic or the containers may be retorted. Suitable apparatus for carrying out filling is commercially available.

Without wishing to be bound by theory, whey protein is believed to be rapidly emptied from the stomach and readily hydrolyzed and absorbed in the intestine. This may result in a shorter post-prandial period in which the patient feels satiated and
30 therefore may result in a rapid return of appetite. On the contrary, proteins like casein, which are slowly emptied from the stomach, provoke a steady, prolonged post-prandial period in which the patient may feel satiated. Therefore the nutritional supplement may

be used to provide supplemental nutrition to elderly and sick and convalescing patients who are prone to anorexia and/or protein-energy malnutrition.

It is also found that the amino acid profile is well suited for promoting endogenous production of glutamine. Therefore the nutritional supplement may be used as an indirect source of glutamine for animals or humans. In particular, the nutritional supplement may be used to provide nutrition to stressed patients having a depleted glutamine status; for example for patients who are critically ill, or who are suffering from sepsis, injury, burns, inflammation, or patients recovering from surgery. Further, the nutritional supplement may be used to promote glutamine synthesis in patients suffering from injured or diseased intestines or to maintain the physiological functions of the intestine. Moreover, the nutritional supplement may be used to maintain or raise plasma glutamine levels in humans and animals and improve immune function.

Further, it is found that the whey protein contains high levels of threonine, an important building block of mucins. Therefore the nutritional supplement has the advantage that it may be used to provide supplemental nutrition to patients suffering from, or at risk of, impaired or reduced mucin production, for example, patients undergoing an inflammatory response, suffering from malnutrition, suffering from cystic fibrosis, malignancy, chronic inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease, undergoing treatment which includes the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs, and the like, and after total parenteral nutrition.

Further, it is found that the whey protein contains high levels of cysteine, an important antioxidant and immediate precursor of glutathione. Therefore the nutritional supplement has the advantage that it can be used to provide supplemental nutrition to patients suffering from glutathione depletion and low antioxidant status. For example, the nutritional supplement may be used as a nutritional support for elderly or patients undergoing or recovering from acute or chronic inflammatory states.

The amount of the nutritional supplement required to be fed to a patient will vary depending upon factors such as the patient's condition, the patient's body weight, the age of the patient, and other sources of nutrition. However the required amount may be readily set by a medical practitioner. The nutritional supplement may be taken in multiple doses, for example 2 to 5 times, to make up the required daily amount or may be taken in a single dose.

By way of example, and not limitation, examples of the invention are now described for further illustration.

Example 1

- 5 A ready-to-drink nutritional supplement is prepared. The nutritional supplement includes the following components:

Component	Wet weight (% by weight of total composition)	Energy (%)
Protein Whey protein	4.8	16
Carbohydrate Maltodextrin Sucrose	13	54
Lipids High oleic safflower oil Corn oil Canola oil	2.8 g	30
Vitamins and Minerals	At least 5% of RDA	

- 10 The lipid mixture is made up of about 25% by weight of saturated fatty acids, about 55% by weight of monounsaturated fatty acids and about 20% by weight of polyunsaturated fatty acids. The n-6:n-3 ratio is about 7:1. The formula contains 30 IU of Vitamin E and 60 mg of Vitamin C per serving.

The energy density of the supplement is 1000 kcal/l.

15 Example 2

A ready-to-drink nutritional supplement is prepared. The nutritional supplement contains 16% of calories as protein of which 70% of the protein is hydrolyzed whey and the remainder is intact protein. The remaining components are described in Example 1.

- 20 The energy density of the supplement is 1000 kcal/l.

Example 3

A ready-to-drink nutritional supplement is prepared. The nutritional supplement contains 16% of calories as protein of which 50% to 100% may be from whey or hydrolyzed whey protein.

5 The energy density of the supplement is 1500 kcal/l.

Example 4

A powdered nutritional supplement is prepared. The nutritional supplement contains 16% of calories as protein of which 50% to 100% may be whey or hydrolyzed whey protein. The supplement may contain a probiotic bacteria, preferably *L. johnsonii*.

Example 5 - Pediatric RTD

A ready-to-drink nutritional supplement is prepared that is tailored to the needs of growing children. For example the nutritional supplement contains a lower percentage of calories as protein preferably 10-12% of calories as protein and a higher percentage of calories as carbohydrate. The remaining components are as described in example 1.

20 The energy density of the supplement is 1000 kcal/l.

Example 6 - Pediatric powder

A powdered nutritional supplement is prepared. The nutritional supplement contains 10-12% of calories as protein of which 50% to 100% may be whey or hydrolyzed whey protein. The supplement may contain probiotics preferably *B. bifidus* and *S. thermophilus*.

Example 7 - Bar and Puddings

Alternate forms of the supplement are prepared such as puddings and snack bars. The pudding and flan forms are suitable for use by dysphagic subjects. All alternate forms are prepared to contain 10%-16% of calories as protein of which 50% to 100% may be whey or hydrolyzed whey.

It should be understood that various changes and modifications to the presently preferred embodiments described herein will be apparent to those skilled in the art. Such changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the present invention and without diminishing its attendant advantages. It is
5 therefore intended that such changes and modifications be covered by the appended claims.

Claims

1. A composition comprising,
a protein source, which provides at least about 8 % of the total calories of the composition and which includes at least about 50 % by weight, of the protein source, whey protein,
a lipid source having an omega 3 to 6 fatty acid ratio of approximately 5:1 to about 10:1 and which provides at least about 18 % of the total calories of the composition,
a carbohydrate source and a macro-nutrient profile comprising at least vitamin E and C.
2. The composition according to claim 1, wherein the whey protein includes a partially or essentially fully hydrolyzed whey protein.
3. The composition according to claim 1 or 2, wherein the whey protein includes a whey protein hydrolysate that comprises at least 50 % by weight of the protein source.
4. The composition according to any of the preceding claims, wherein at least 50 % by weight of the whey protein is hydrolyzed.
5. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition includes caseino-glycomacropeptide.
6. The composition according to any of the preceding claims, wherein the protein source provides up to about 20 %, preferably about 10 % to about 20 % of the total energy of the composition.
7. The composition according to any of the preceding claims, wherein the lipid source comprises about 40 % to about 65 % by weight of mono-unsaturated fatty acids

8. The composition according to any of the preceding claims, wherein the saturated fatty acid content is less than about 30 % by weight.
9. The composition according to any of the preceding claims, wherein the lipid source provides about 25 % to about 35 % of the total energy of the composition.
10. The composition according to any of the preceding claims, wherein the carbohydrate source comprises sucrose, corn syrup, maltodextrin and/or a combination thereof.
11. The composition according to any of the preceding claims, wherein the carbohydrate source provides about 50 % to about 60 % of the total energy of the composition.
12. The composition according to any of the preceding claims, including at least one micro-nutrient selected from the group consisting of vitamin E, vitamin C, taurine, folic acid and vitamin B-12.
13. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition comprises at least one prebiotic fiber selected from the group consisting of inulin, acacia gum, resistant starch, dextran, xylo-oligosaccharides, fructo-oligosaccharides (FOS) and/or combinations thereof.
14. The composition according to any of the preceding claims, wherein the composition includes at least one probiotic micro-organism.
15. Use of a composition according to any of the preceding claims as a nutritional supplement.
16. Use of a composition according to any of the claims 1 to 14 in pet food.

17. Use of a composition according to any of the claims 1 to 14 for the preparation of an ingestible carrier for providing nutrition to an individual having an impaired ability to digest proteins.
18. Use of a composition according to any of the claims 1 to 14 for the preparation of an ingestible carrier for providing nutrition to an individual not receiving an adequate amount of nutrition.
19. Use of a composition according to any of the claims 1 to 14 for the preparation of an ingestible carrier for supplementing the nutrition received by an individual having an illness.
20. Use of a composition according to any of the claims 1 to 14 for the preparation of an ingestible carrier for providing nutrition to an individual having a reduced ability to digest protein.
21. The use according to claim 18, wherein the individual is anorexic, elderly, recovering from an illness, recovering from surgery, having a chronic gastritis, having reduced gastric pepsin digestion and/or being convalescing.
22. A method for producing a composition according to any of the claims 1 to 14, which comprises the steps of blending a protein source, a lipid source a carbohydrate source and micro-nutrients.
23. The method according to claim 21, including the step of hydrolyzing the protein source with one or more enzymes at a pH ranging from about 6.6 to about 8.8 and at a temperature of about 40 to about 70 °C at an enzyme concentration of about 0.5 to about 2.5 % of the protein.
24. The method according to claim 23, wherein the hydrolysis of the protein is carried out by enzyme treatment for about 5 to about 120 minutes.

25. The method according to any of the claims 22 to 24, including the step of adding to the product at least one probiotic or prebiotic.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/15719 A3

(51) International Patent Classification⁷: A23L 1/29, 1/305, 1/302

(21) International Application Number: PCT/EP01/09578

(22) International Filing Date: 20 August 2001 (20.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/227.117 22 August 2000 (22.08.2000) US

(71) Applicant: SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
[CH/CH]; P.O. Box 353, CH-1800 Vevey (CH).

(72) Inventors: FUCHS, Eileen, C.: 7 Old Stagecoach Road, Gaylordville, CT 06776 (US). GARCIA-RODENAS, Clara, L.: Residence Le Frene A, CH-1616 Forel (CH). GUIGOZ, Yves: Ch. du Raidillon 3, CH-1066 Epalinges (CH). LEATHWOOD, Peter: 14C, Rte. de la Chaniaz, CH-1807 Blonay (CH). REIFFERS-MAGNANI, Kristel: Karel Doormanstraat 141, NL-3012 GD Rotterdam (NL). MALLANGI, Chandrasekhara, R.: 2 Briar Lane, New Milford, CT 06776 (US). TURINI, Marco: Ch. du Bois-Murat 20, CH-1066 Epalinges (CH). ANANTHARAMAN, Helen, Gillian: 89 Iron Ore Hill Road, Bridgewater, CT 06752 (US).

(74) Agent: STRAUS, Alexander; Becker, Kurig, Straus, Bavariastr. 7, 80336 München (DE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
30 May 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NUTRITIONAL COMPOSITION

(57) Abstract: A composition for a nutritional supplement for convalescing patients recovering from illness or surgery, those with limited appetite such as the elderly, children or anorexic patients, or those who have impaired ability to digest other sources of protein such as persons having chronic gastritis who have a reduced gastric pepsin digestion. The supplement comprises: (i) a protein source which provides at least about 8% total calories of the composition and which includes at least about 50% by weight whey protein; (ii) a lipid source having an omega 3:6 fatty acid ratio of about 5:1 to about 10:1 and which provides at least about 18% total calories of the composition; (iii) a carbohydrate source; and (iv) a balanced macronutrient profile comprising at least vitamin E and vitamin C. The supplement has reduced capacity to induce satiety. Also disclosed are a method of production of the composition; use of the composition in the manufacture of a functional food or medicament; and a method of treatment which comprises administering an effective amount of the composition.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A23L1/29 A23L1/305 A23L1/302

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 42001 A (NESTLE) 26 August 1999 (1999-08-26)	1-4, 6-12, 15, 17-21
A	claims page 3, line 16 - line 20 page 4, line 11 - page 9, line 20	22-25
X	WO 97 16079 A (NESTLE) 9 May 1997 (1997-05-09)	1-4, 6-12, 15, 17-21
A	claims page 2, line 1 - page 3, line 26 examples 1,2	22-25
A	EP 0 898 900 A (NESTLE) 3 March 1999 (1999-03-03) claims example 1	1-13, 15-24
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2002

Date of mailing of the international search report

27/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Serbetsoglou, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 198 30 528 A (MERCK PATENT) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1-9 ----	1,12,14, 22-25
A	EP 0 904 784 A (NUTRICIA) 31 March 1999 (1999-03-31) claims ----	1,12, 14-25
A	EP 0 486 425 A (SANDOZ NUTRITION) 20 May 1992 (1992-05-20) cited in the application claims 1-8; examples ----	1,15,22
A	US 5 641 531 A (LIEBRECHT ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) cited in the application claims ----	1,15,22
A	US 5 968 569 A (CAVADINI ET AL) 19 October 1999 (1999-10-19) claims -----	1,14,16, 22-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09578

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9942001	A	26-08-1999	US 6200950 B1	13-03-2001
			AU 2164299 A	06-09-1999
			CA 2320991 A1	26-08-1999
			WO 9942001 A1	26-08-1999
			EP 1056357 A1	06-12-2000
			US 2001049352 A1	06-12-2001
WO 9716079	A	09-05-1997	US 5635199 A	03-06-1997
			AU 727637 B2	14-12-2000
			AU 7294796 A	22-05-1997
			CA 2231525 A1	09-05-1997
			CN 1200654 A	02-12-1998
			WO 9716079 A1	09-05-1997
			EP 0961552 A1	08-12-1999
			US 5766621 A	16-06-1998
EP 0898900	A	03-03-1999	EP 0898900 A2	03-03-1999
			AU 7311898 A	24-12-1998
			BR 9802204 A	20-07-1999
			CA 2234398 A1	23-12-1998
			CN 1203037 A	30-12-1998
			HU 9801422 A2	28-05-1999
			JP 11018725 A	26-01-1999
			ZA 9805426 A	22-12-1999
DE 19830528	A	01-07-1999	EP 0931543 A1	28-07-1999
			DE 19830528 A1	01-07-1999
			JP 11199496 A	27-07-1999
			US 6254886 B1	03-07-2001
EP 0904784	A	31-03-1999	EP 0904784 A1	31-03-1999
EP 0486425	A	20-05-1992	AT 110531 T	15-09-1994
			AU 650293 B2	16-06-1994
			AU 8689591 A	07-05-1992
			CA 2054358 A1	02-05-1992
			DE 69103732 D1	06-10-1994
			DK 486425 T3	07-11-1994
			EP 0486425 A2	20-05-1992
			ES 2062741 T3	16-12-1994
			JP 4267864 A	24-09-1992
			US 5520948 A	28-05-1996
US 5641531	A	24-06-1997	AU 699318 B2	03-12-1998
			AU 6910696 A	17-04-1997
			CA 2231653 A1	03-04-1997
			EP 0852468 A1	15-07-1998
			JP 11512604 T	02-11-1999
			NO 981380 A	26-03-1998
			NZ 316793 A	29-06-1999
			WO 9711614 A1	03-04-1997
US 5968569	A	19-10-1999	AT 206873 T	15-11-2001
			AU 740761 B2	15-11-2001
			AU 5040598 A	16-07-1998
			BR 9800271 A	29-06-1999
			CA 2222758 A1	09-07-1998
			CN 1192330 A	09-09-1998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5968569	A	DE 69707413 D1	22-11-2001
		DK 862863 T3	04-02-2002
		EP 0862863 A2	09-09-1998
		ES 2164299 T3	16-02-2002
		JP 10191916 A	28-07-1998
		ZA 9800142 A	08-07-1999
<hr/>			

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 880 902 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
02.12.1998 Bulletin 1998/49

(51) Int. Cl.⁶: **A23J 1/20**, A23C 9/146,
C07K 14/47, A61K 7/16

(21) Numéro de dépôt: 97201607.5

(22) Date de dépôt: 27.05.1997

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

(71) Demandeur: **Nestlé Produkte AG**
1800 Vevey (CH)

(72) Inventeurs:
• **Erdmann, Peter**
3006 Bern (CH)
• **Neumann, Fred**
3612 Steffisburg (CH)

(74) Mandataire: **Archambault, Jean**
55, avenue Nestlé
1800 Vevey (CH)

(54) **Procédé de traitement d'une matière première lactosérique**

(57) Un procédé industriel simple d'échange d'ions consiste à traiter une matière première lactosérique contenant le glycomacropeptide en présence d'une résine anionique faible de manière à obtenir un produit

lactosérique amélioré utilisable en alimentation et le dit glycomacropeptide qui est adsorbé sélectivement sur la résine, puis élué de la dite résine.

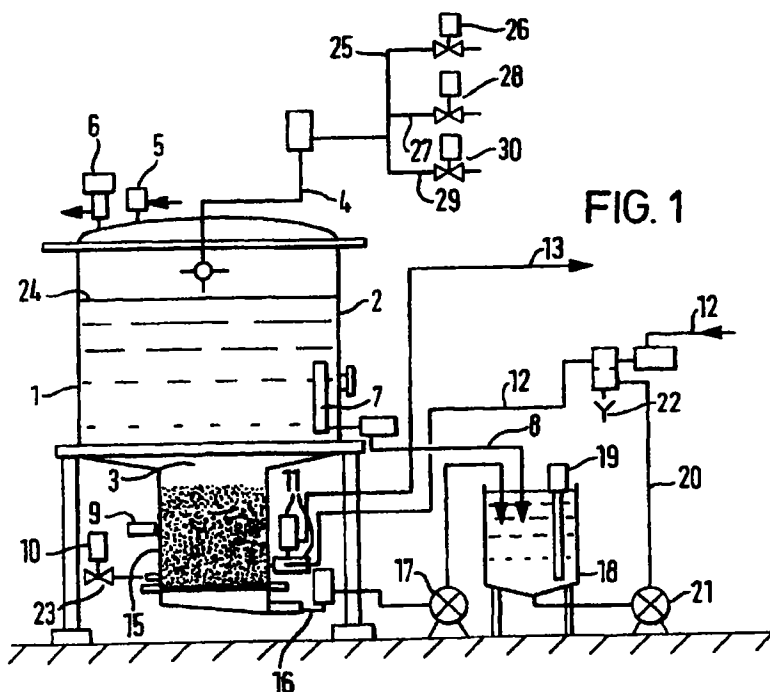


FIG. 1

EP 0 880 902 A1

Description

L'invention a trait à un procédé de traitement d'une matière première lactosérique contenant le glyco-macropéptide ou caséinoglycomacropéptide (ci-après GMP), dans le but d'en séparer le dit GMP.

Le GMP est un macropéptide phosphorylé et partiellement sialylé qui est formé par l'action d'une protéase, par exemple la présure sur la kappa-caséine du lait des mammifères. Il représente environ 20 % en poids des protéines du lactosérum doux obtenu après séparation de la caséine lors de la fabrication de fromages.

On connaît un procédé de fabrication de GMP au niveau du laboratoire consistant à traiter une matière première d'origine lactique, telle que par exemple une caséine acide ou un caséinate, hydrolysés par la présure ou encore un lactosérum doux de fromagerie déminéralisé et délactosé, par l'acide trichloracétique de manière à précipiter les protéines, puis à recueillir le surnageant, à le dialyser et enfin à sécher le dialysat. Un tel procédé n'est pas industriel.

Un procédé de production de GMP à l'échelle industrielle, décrit dans EP-A- 0488589 consiste à traiter un produit lactosérique par échange d'ions, à recueillir la fraction n'ayant pas été adsorbée, à la concentrer et à la déminéraliser par ultrafiltration, diafiltration et le cas échéant osmose inverse et à recueillir le GMP.

Un procédé de production d'une fraction protéique de lactosérum est décrit dans UK-A-2188526. Celui-ci consiste à traiter un produit laitier par une résine anionique forte, dans des conditions telles que les protéines et certains peptides de la matière traitée sont adsorbés sur la résine de manière non-sélective sous forme de complexes. De tels complexes sont difficiles à éluer ensuite de la résine. L'éluat se caractérise par la formation d'un gel ferme à pH inférieur à 4,5 et à la température ambiante une fois mis en suspension dans l'eau. La fraction protéique peut être utilisée dans des boissons du genre des "milk-shake" et dans des mousses-desserts.

Le but de l'invention est la séparation sélective du GMP des autres composants des matières lactosériques en une simple opération à l'échelle industrielle avec un rendement élevé.

L'invention concerne donc un procédé de traitement par échange d'ions d'une matière première lactosérique liquide contenant du GMP, dans le but de recueillir d'une part un produit lactosérique utilisable comme source de protéine et d'autre part le GMP sous forme purifiée, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes suivantes:

- i) Le cas échéant, ajustement du pH de la matière première lactosérique liquide à une valeur de 1 à 4,3,
- ii) Mise en contact du dit liquide avec une résine

anionique faible de manière prédominante sous forme alcaline jusqu'à un pH stabilisé de 4,5-5,5,

- iii) Séparation de la résine et du produit lactosérique liquide que l'on recueille et
- iv) Désorption du GMP de la résine.

Comme matière première lactosérique, on peut utiliser dans le procédé selon l'invention tout produit ou sous-produit contenant le GMP. On peut citer à titre indicatif:

- le lactosérum doux obtenu après séparation de la caséine coagulée par la présure,
- un lactosérum doux ou un tel lactosérum plus ou moins déminéralisé par exemple par électrodialyse, échange d'ions, osmose inverse, électrodéionisation ou une combinaison de ces procédés,
- un concentrat de lactosérum doux,
- un concentrat de lactosérum doux plus ou moins déminéralisé par exemple par électrodialyse, échange d'ions, osmose inverse, électrodéionisation ou une combinaison de ces procédés,
- un concentrat de protéines de lactosérum doux fortement délactosé obtenu par exemple par ultrafiltration, puis diafiltration (ultrafiltration avec lavage),
- les eaux-mères de cristallisation du lactose à partir d'un lactosérum doux,
- un perméat d'ultrafiltration d'un lactosérum doux,
- le produit de l'hydrolyse par une protéase d'une caséine native obtenue par précipitation acide du lait écrémé par un acide minéral ou par acidification biologique, le cas échéant avec addition d'ions calcium,
- le produit de l'hydrolyse d'un caséinate par une protéase.

Une matière lactosérique préférée est un lactosérum doux de fromagerie préconcentré, de préférence à 10-23 % en poids et décationisé ou complètement déionisé.

Une autre matière lactosérique de choix est un concentrat de protéines de lactosérum doux délactosé et décationé.

Ces matières lactosériques peuvent se présenter sous forme liquide ou sous forme de poudre et dans ce dernier cas on les met en dispersion dans l'eau, de préférence déminéralisée en vue de leur traitement ultérieur.

Ces matières lactosériques peuvent provenir de lait de ruminant tel que vache chèvre, brebis ou bufflesse.

Selon un premier mode de réalisation du procédé, on met la matière lactosérique liquide en présence de résine anionique faible dans un réacteur sous agitation modérée à une température < 50° C, de préférence comprise entre 0 et 15° C. L'agitation doit être juste nécessaire à la fluidisation du lit de résine. Celle-ci peut être produite par exemple par un agitateur ou, de préférence par l'introduction d'un courant de fluide, par

exemple d'air ou d'azote sous pression par le bas du réacteur.

On peut utiliser toute résine échangeuse d'anions faiblement basique sous forme de gel, macroporeuse ou macroréticulée, de préférence polystyrénique ou polyacrylique, particulièrement à base de copolymère polystyrène divinylbenzène et de préférence macroréticulée pour des raisons de résistance aux chocs osmotiques. Les groupes actifs sont généralement des amines de primaire à tertiaire. Une telle résine doit être de façon prédominante sous forme alcaline (qualifiée ci-après de forme OH⁻) et donc ses sites actifs doivent avoir été régénérés de préférence en grande partie sous cette forme.

Pendant cette mise en contact, les sites actifs de la résine sont échangés contre des molécules de GMP, ce qui produit une augmentation progressive du pH du liquide traité, jusqu'à une valeur finale de 4,5-5,5. La durée de l'opération et les quantités respectives de résine et de liquide traité sont choisies en fonction de la composition du produit de départ et de la quantité de GMP désirée. Cette opération dure de 1 à 10 h, par exemple environ 4 h. Les proportions respectives de résine et de liquide à traiter peuvent varier grandement et sont, en volume de 1:1 à 1:30 et de préférence de 1:1 à 1:10.

Selon un autre mode de réalisation, on peut percoler le liquide dans une colonne remplie de la résine, en recueillir le liquide traité et récupérer le GMP adsorbé sur la résine par élution. On peut pour ce faire procéder en continu ou en semi-continu, par exemple en extrayant la résine saturée de la colonne à contre-courant et en la remplaçant par de la résine fraîchement régénérée.

On peut combiner les modes de réalisation précédents, en réacteur et en colonne, par exemple en utilisant un dispositif mixte dont la partie supérieure est un réacteur muni de moyens d'agitation ou de production d'un lit fluidisé contenant la résine, séparé par une grille ou un filtre d'une partie inférieure constituée d'une colonne où l'on peut réaliser en fin de traitement la récupération de la résine, par exemple par décantation, le soutirage du liquide traité.

Le liquide ainsi traité peut être concentré, par exemple par évaporation, puis séché, par exemple par pulvérisation dans une tour de séchage.

La poudre ainsi obtenue sert avantageusement de matière première protéique dans la préparation des produits infantiles et est remarquable du fait de son profil en acides aminés souhaités, son aminogramme montrant un appauvrissement en thréonine et un enrichissement en acides aminés aromatiques, tels que le tryptophane.

Pour en séparer le GMP, on traite d'abord la résine par lavage, par exemple avec de l'eau déminéralisée, puis le cas échéant avec une solution saline diluée ou une solution acide diluée et on la rince à l'eau déminéralisée. La désorption proprement dite du GMP a lieu

avec une solution aqueuse d'acide, de base ou de sel, de préférence avec une solution aqueuse basique, par exemple de NaOH ou KOH, avantageusement de concentration < 8 %, suivie d'un lavage à l'eau déminéralisée. De cette manière, la résine est régénérée par la même occasion. On joint ensuite l'éluat et les eaux de lavage, puis on les déminéralise, par exemple par ultrafiltration ou nanofiltration sur membrane de zone de coupure moyenne environ 3000 dalton et on sèche le rétentat, par exemple par lyophilisation.

Le GMP ainsi obtenu est sensiblement exempt de matière grasse et de lactose et pauvre en protéines de lactosérum.

Il contient de préférence, en poids:

- < 1 % de matière grasse,
- < 0,2 % de lactose et
- < 3 % de protéines vraies de lactosérum.

Le GMP peut être utilisé dans ses applications connues, par exemple pour ses propriétés biologiques dans des compositions pharmaceutiques orales, parentérales ou sous-cutanées comme agent anti-thrombotique, anti-diarrhéique ou anti-bactérien ou de préférence comme agent anti-plaque et anti-carie dans des compositions d'hygiène dentaire, ou encore dans des aliments, par exemple des produits de confiserie pour ses propriétés anti-plaque et anti-carie, pour ses propriétés fonctionnelles d'agent émulsifiant, gélifiant ou moussant ou pour ses propriétés diététiques, par exemple dans des compositions infantiles anti-phénylcétonurie du fait qu'il ne contient pas de phénylalanine.

Les exemples ci-après illustrent l'invention, ainsi que la figure 1 du dessin, montrant, de manière schématique et à titre non-limitatif, un dispositif préféré de mise en oeuvre. Dans les exemples, les parties et pourcentages sont pondéraux sauf indication contraire.

Exemple 1

Pour le traitement, on utilise le réacteur 1 constitué dans sa partie supérieure d'une cuve principale 2 communiquant dans sa partie inférieure avec un compartiment 3 de diamètre plus faible que celui de la cuve 2. La cuve 2 est pourvue d'un conduit d'amenée de liquide de rinçage 4, d'une amenée de gaz sous pression 5, d'une soupape de sécurité 6 permettant de réguler la pression de gaz dans le réacteur 1. A un niveau voisin de sa base la cuve 2 est pourvue d'une crépine 7 et d'un conduit de soutirage de liquide 8.

Au niveau du compartiment 3, le réacteur est muni d'un pH-mètre 9, d'une amenée de gaz 10 et communiquée par une vanne à trois voies 11 avec un conduit 12 d'amenée de liquide à traiter et un conduit d'évacuation 13 pour le liquide traité. A la base le compartiment 3 est pourvu d'une grille ou d'une plaque perforée 14 dont le rôle est de recueillir les billes de résine 15. En dessous de la grille 14, un conduit 16 de soutirage amène le

liquide par l'intermédiaire de la pompe 17 vers la cuve tampon 18 munie d'un dispositif de contrôle de niveau 19 et delà vers le conduit 20 par l'intermédiaire de la pompe 21. Le conduit 20 est relié soit au conduit 12, soit au trop-plein d'évacuation 22.

On disperse un concentrat de protéines de lactosérum doux bovin, traité de manière classique par électrodialyse et décationné sur résine cationique forte, dans de l'eau déionisée de sorte que la solution ait une teneur en matière sèche de 7,5 %.

Le concentrat a la composition ci-après:

	%
Protéines (GMP inclus)	76
Lactose	4,8
Cendres	2,5
Lipides	8
Eau	complément à 100

Par le conduit 12, on transfère 110 kg de la dispersion, de pH initial 4,25, à la température de 12° C dans le réacteur 1 par la base duquel on introduit de l'air en barbotage au niveau du compartiment 3, par l'amenée 10 par l'intermédiaire d'une vanne de non retour 23, de manière à créer un lit fluidisé de billes de résine 15 comprenant 23 kg de résine anionique faible (IMAC HP 661^(R), Rohm & Haas, régénérée sous forme OH⁻). Les billes de résine 15 sont agitées pendant 4 h au contact de la dispersion du fait de la turbulence créée par la fluidisation. On contrôle constamment le pH au moyen du pH-mètre 9. La stabilisation du pH à 5,08 indique la fin de la réaction. On coupe alors l'arrivée d'air en 10 et on introduit de l'air par le haut du réacteur en 5 au dessus du niveau 24 de liquide, ce qui a pour effet de pousser le liquide et de décanter les billes de résine dans la partie inférieure 3 du réacteur 2 où elles sont retenues par la grille 14. On soutire le liquide traité par gravité par le conduit 8 et par le conduit 16 par l'intermédiaire de la pompe 17 vers la cuve tampon 18 et on l'évacue par le conduit 20 au moyen de la pompe 21 et delà vers la sortie par les conduits 12 et 13.

Après concentration du liquide à 28 % de matières sèches par évaporation, on sèche le concentrat par pulvérisation dans une tour de séchage (ces opérations n'étant pas représentées).

Une analyse du concentrat par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) montre que la réaction a enlevé 91 % du GMP de départ. Par ailleurs, la poudre contient 95 % des protéines de lactosérum de départ.

Pour recueillir le GMP, on lave le réacteur et la résine avec de l'eau déionisée depuis le conduit 25 et la

vanne 26, puis le conduit 4 à travers le réacteur jusqu'à la sortie par les conduits 12 et 13. Par le même circuit, on élue le GMP avec deux fois 40 l de solution aqueuse à 2 % de NaOH distribuée par le conduit 27 et la vanne 28 et on rince avec 30 l d'eau déionisée. Après avoir joint les volumes d'éluat et de rinçage, on concentre l'ensemble à un volume de 25 l par ultrafiltration ou nanofiltration avec une membrane de coupure nominale de 3.000 dalton, puis l'on sèche le rétentat par lyophilisation (ces opérations n'étant pas représentées) et l'on obtient 750 g de GMP, ce qui correspond à un rendement de 82 % par rapport au GMP de départ.

Périodiquement, la résine subit une régénération acide après la régénération alcaline une fois que l'on a traité l'équivalent de 10 volumes de lit de résine. Pour ce faire, après l'élution du GMP par la solution alcaline tel que décrit précédemment, on amène une solution aqueuse concentrée de HCl par le conduit 29 et la vanne 30, respectivement 25 pour l'eau. La résine est ensuite mise sous forme OH⁻ par passage d'une solution aqueuse concentrée de NaOH depuis les conduits 27, respectivement 25 pour l'eau, puis 4, et sort ensuite du réacteur 1 par le conduit 16, est repris par la pompe 17 vers la cuve tampon 18, puis par la pompe 21 et évacué par le conduit 20 et le trop-plein 22 vers le traitement des effluents. A la suite de cette opération, la résine est prête pour un autre cycle de traitement.

Exemple 2

On utilise un lactosérum doux bovin, préalablement concentré à 17 % de matière sèche, puis déminéralisé par électrodialyse, décationné sur colonne de résine cationique forte, désanionné sur colonne de résine anionique faible et séché par pulvérisation en tour de séchage, de composition indiquée ci-après:

	%
Protéines (GMP inclus)	11,7
Lactose	81,7
Cendres	1
Lipides	1
Eau	complément à 100

On solubilise cette poudre de lactosérum déminéralisée dans de l'eau déionisée et la solution a un pH initial de 3,8. Dans l'installation précédente, on traite 392 kg de cette solution à la température de 8° C en agitant dans le réacteur en présence de 23 kg de résine anionique faible (IMAC HP 661^(R), Rohm & Haas, régénérée sous forme OH⁻) pendant 4 h. La stabilisation du pH à 4,89 indique la fin de la réaction. On soutire alors le

liquide et on recueille la résine comme précédemment. Après concentration du liquide à 28 % de matières sèches par évaporation, on sèche le concentrat par pulvérisation dans une tour de séchage.

Une analyse du concentrat par HPLC montre que la réaction a enlevé 89 % du GMP de départ. Par ailleurs, la poudre contient 9,1 % de protéines de lactosérum, ce qui correspond à un rendement de 90 % des protéines de lactosérum.

Pour recueillir le GMP, on lave la résine successivement avec de l'eau déionisée, avec 30 l d'une solution aqueuse à 0,5 % de HCl et avec 30 l d'eau déionisée, puis on élue le GMP avec deux fois 40 l de solution aqueuse à 2 % de NaOH et on rince avec 30 l d'eau déionisée. Après avoir joint les volumes d'éluat et de rinçage, on concentre l'ensemble à un volume de 25 l par ultrafiltration avec une membrane de coupure nominale de 3.000 dalton, puis l'on sèche le rétentat par lyophilisation et l'on obtient 900 g de GMP, ce qui correspond à un rendement de 80 % par rapport au GMP de départ.

Exemple 3

On part d'un lactosérum doux, préconcentré à 18 % de matière sèche, décationé par traitement sur une colonne de résine cationique forte, dont le pH initial est 1,09.

Dans l'installation précédente, on traite 70 kg de ce lactosérum à la température de 25° C en l'agitant dans le réacteur en présence de 14 kg de résine anionique faible (IRA 96^(R), Rohm & Haas, régénérée sous forme OH⁻) pendant 4 h. L'agitation se fait par création d'un lit fluidisé de billes de résine avec barbotage d'azote. La stabilisation du pH à 4,79 indique la fin de la réaction. On sépare alors le liquide de la résine comme précédemment. Après concentration du liquide à 28 % de matières sèches par évaporation, on sèche le concentrat par pulvérisation dans une tour de séchage.

Une analyse de la poudre par HPLC montre que la réaction a enlevé 85 % du GMP de départ. Par ailleurs, la poudre contient 9,2 % des protéines de lactosérum, ce qui correspond à un rendement de 90 % des protéines de lactosérum.

Pour recueillir le GMP, on lave la résine successivement avec de l'eau déionisée, avec 50 l d'une solution aqueuse à 0,05 % de NaCl et deux fois 50 l d'eau déionisée, puis on élue le GMP avec deux fois 25 l de solution aqueuse à 2 % de NaOH et on rince avec 10 l d'eau déionisée. Après avoir joint les volumes d'éluat et de rinçage, on concentre l'ensemble à un volume de 25 l par ultrafiltration avec une membrane de coupure nominale de 3.000 dalton, puis l'on sèche le rétentat par lyophilisation et l'on obtient 175 g de GMP, ce qui correspond à un rendement de 80 % par rapport au GMP de départ.

Exemple 4

On percole 3,5 l de lactosérum doux préconcentré à 20 % de matière sèche, décationé sur colonne de résine cationique forte et de pH 1,09 à travers une colonne contenant 450 ml de résine anionique faible (IMAC HP 661^(R), Rohm & Haas), à raison de 2 volumes de lit/h.

On recueille l'équivalent de 4 volumes de lit, constituant 4 fractions égales de pH allant de 6 à 3 et dont la quantité de GMP enlevé va de 50 à 9 % (évalué par HPLC). Après réunion des 4 fractions, on obtient une solution de pH 4,5 dans laquelle 25 % du GMP a été enlevé (par rapport à la matière lactosérique de départ).

Pour recueillir le GMP, on procède comme à l'exemple 1 et on obtient des résultats équivalents quant à la pureté du GMP.

Revendications

1. Procédé de traitement par échange d'ions d'une matière première lactosérique liquide contenant du GMP, dans le but de recueillir d'une part un produit lactosérique utilisable comme source de protéine et d'autre part le GMP sous forme purifiée, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes suivantes:

- i) Le cas échéant, ajustement du pH de la matière première lactosérique liquide à une valeur de 1 à 4,3,
- ii) Mise en contact du dit liquide avec une résine anionique faible de manière prédominante sous forme alcaline jusqu'à un pH stabilisé de 4,5-5,5,
- iii) Séparation de la résine et du produit lactosérique liquide que l'on recueille et
- iv) Désorption du GMP de la résine.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la matière lactosérique est un lactosérum doux de fromagerie préconcentré, de préférence à 10-23 % en poids et décationé ou complètement déionisé.

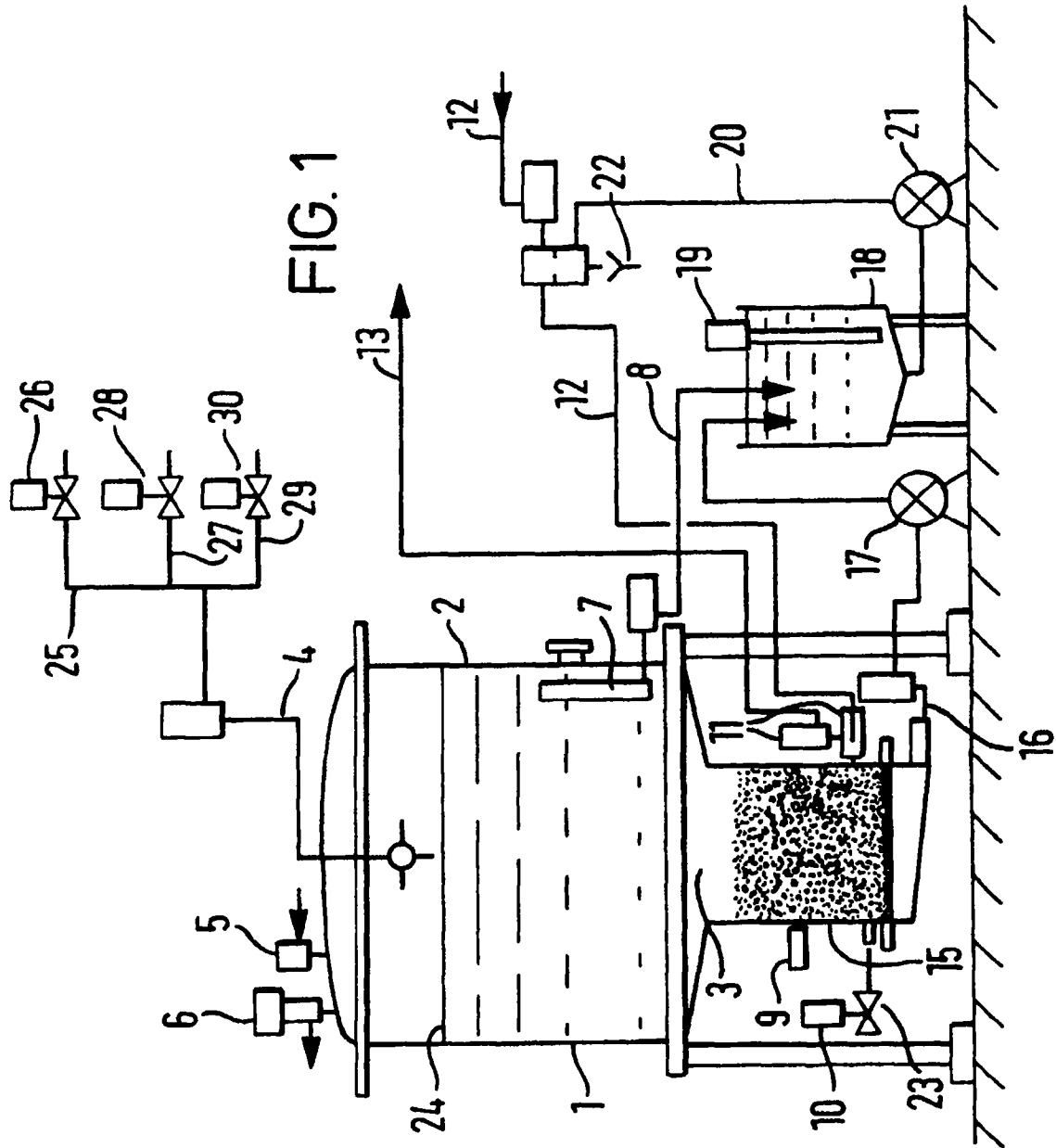
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que la matière première lactosérique est un concentrat de protéines de lactosérum doux délactosé et décationé.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on met la matière première lactosérique liquide en présence de résine anionique faible de manière prédominante sous forme alcaline dans un réacteur sous agitation modérée à une température < 50° C, de préférence comprise entre 0 et 15° C, pendant une à plusieurs heures, ce qui produit une augmentation progressive du pH du liquide traité, jusqu'à une valeur finale de 4,5-5,5, puis que l'on

sépare le liquide de la résine par filtration ou centrifugation.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que l'on utilise toute résine échangeuse d'anions faiblement basique sous forme de gel, macroporeuse ou macroréticulée. 5
6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que l'on concentre le liquide ainsi traité, notamment par évaporation, puis qu'on le sèche, notamment par pulvérisation dans une tour de séchage. 10
7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que, pour en séparer le GMP sous forme purifiée, on traite d'abord la résine par lavage, puis on désorbe le GMP avec une solution aqueuse acide, basique ou saline, notamment de NaOH ou KOH, de concentration < 8 %, on la rince à l'eau déminéralisée, on joint ensuite l'éluat et les eaux de rinçage, puis on les déminéralise, notamment par ultrafiltration ou nanofiltration sur membrane de zone de coupure moyenne environ 3000 dalton et que l'on sèche le rétentat, notamment par lyophilisation. 15
20
25
8. Utilisation du produit lactosérique obtenu par le procédé selon l'une des revendications 1 à 6 comme matière première protéique dans la préparation des produits infantiles et diététiques conduisant à un profil en acides aminés caractérisé par un appauvrissement en thréonine et un enrichissement en acides aminés aromatiques, notamment en tryptophane. 30
35
9. Utilisation du GMP purifié obtenu par le procédé selon la revendication 7 dans des compositions pharmaceutiques comme agent anti-thrombotique, anti-diarrhéique ou anti-bactérien ou encore dans des aliments, notamment des produits de confiserie pour ses propriétés anti-plaque et anti-carie, pour ses propriétés fonctionnelles d'agent émulsifiant, gélifiant ou moussant ou pour ses propriétés diététiques, notamment dans des compositions infantiles. 40
45
10. Utilisation du GMP purifié obtenu par le procédé selon la revendication 7 comme agent anti-plaque et anti-carie dans des compositions d'hygiène dentaire. 50

55





Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 20 1607

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X	US 5 280 107 A (YOSHIHIRO KAWASAKI) * colonne 1; revendications 1-4; exemples 1-3 *	1,6,9,10	A23J1/20 A23C9/146 C07K14/47 A61K7/16
X	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 9529 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 95-220083 XP002044766 & JP 07 132 049 A (SHOKUHI SANGYO HIGH SEPARATION SYSTEM), 23 mai 1995 * abrégé *	1-3,5-7	
X	--- EP 0 291 264 A (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE) * page 3, ligne 30 - ligne 40; revendications 1-11 *	9,10	
X	--- EP 0 397 571 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) * page 1; revendications 1,2 *	9	
X	--- OUTINEN M ET AL: "CHROMATOGRAPHIC ISOLATION OF -CASEIN MACROPEPTIDE FROM CHEESE WHEY WITH A STROING BASIC ANION EXCHANGE RESIN" MILCHWISSENSCHAFT, vol. 50, no. 10, 1 janvier 1995, pages 570-574, XP000539295 * page 570 - page 571 *	9	A23J A23C C07K A61K
X	--- S. MARCHALL: "Casein macropeptide from whey- A new product opportunity" FOOD RESEARCH QUARTERLY, vol. 51, no. 1, 1991, pages 86-91, XP002044765 * page 88 - page 91 *	9	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 28 octobre 1997	Examineur Desmedt, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03.92 (P04C02)



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 20 1607

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (InCl.6)
X	DE 23 44 342 A (MILUPA) * colonne 1, ligne 46 - ligne 52; revendications 1-8 *	8	
A,D	GB 2 188 526 A (AGRICULTURAL AND FOOD RESEARCH COUNCIL) * page 1, ligne 21 - ligne 28; revendications 1-26 *	1,9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (InCl.6)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 28 octobre 1997	Examineur Desmedt, G
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C02)